

방광 미세유두 이행상피세포암의 임상 및 병리학적 특징

Clinical and Pathological Characteristics of Micropapillary Transitional Cell Carcinoma of the Bladder

Hyun Hwan Sung, Kwang Jae Woo, Ghee Young Kwon¹,
Han Yong Choi, Hyun Moo Lee

From the Departments of Urology and ¹Pathology, Sungkyunkwan University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Micropapillary bladder carcinoma is a rare variant of urothelial cancer. The clinical course is more aggressive than that of conventional urothelial cancer, but the optimal treatment for this malady has not been confirmed. There are few studies about micropapillary bladder cancer. So, we performed a clinico-pathologic review on 10 cases with micropapillary bladder cancer.

Materials and Methods: Between December 1994 and May 2003, of the 1,170 cases that had undergone transurethral resection of bladder tumor (TURB), we reviewed the pathology of 440 patients who had stage T1 or T2 disease. Of these, we identified 10 patients (2.3%) with micropapillary bladder cancer, and then the medical records of these 10 patients were reviewed retrospectively.

Results: At the initial diagnosis, the average age was 66 years old (range: 48-79) and the male-to-female ratio was 4:1. After initially performing TURB, the pathological stages were T1G2 (1 case), T1G3 (5 cases) and T2G3 (4 cases), and the clinical stages were T1N0M0 (5 cases), T2N0M0 (2 cases), T3N0M0 (1 case), T2N2M0 (1 case) and T2N0M1 (1 case). Before the initial diagnosis, 75.0% (6/8 cases) of the urine cytology revealed malignancy. There were 4 cases of carcinoma-in-situ (CIS, 40%) and 5 cases of lympho-vascular invasion (50%). p53 gene mutation was reported in 66.7% (4/6 cases). Three quarters of the patients (6/8 cases) needed more aggressive treatments such as radical cystectomy or chemotherapy, with the exception of 2 patients who were lost to follow-up.

Conclusions: At the initial diagnosis, the patients with micropapillary bladder cancer had a high stage and grade. These patients were highly associated with poor prognostic factors such as CIS, lympho-vascular invasion and p53 gene mutation. Three quarters of the patients needed more aggressive treatments, so they need to undergo active surveillance and treatment before progression. (Korean J Urol 2007;48:910-914)

Key Words: Bladder cancer, Micropapillary, Transitional cell

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 9 호 2007

성균관대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ¹병리과학교실

성현환 · 우광재 · 권기영¹ · 최한용
이현무

접수일자 : 2007년 6월 8일
채택일자 : 2007년 7월 31일

교신저자: 이현무
성균관대학교 의과대학
삼성서울병원 비뇨기과
서울특별시 강남구 일원동 50
☎ 135-710
TEL: 02-3410-6543
FAX: 02-3410-3027
E-mail: besthml@
medimail.co.kr

서 론

방광암은 한국인에서 가장 흔한 비뇨기계 종양이며, 남성에서는 5번째로 발생빈도가 높은 것으로 알려져 있다.¹ 방

광암은 조직학적으로 95%는 상피성 종양이고 이의 대부분은 요로상피로 되어 있어서 요로상피종양 혹은 이행상피종양이라 한다. 발견 당시 70-80%는 방광의 근육층을 침범하지 않는 표재성 방광암으로, 경요도방광종양절제술과 방광내 약물주입요법 등이 일반적으로 알려진 표준 치료이다.²

방광의 미세유두 이행상피세포암은 병리학적으로 드문 변종으로서 1994년 Amin 등³에 의해 처음 보고된 이후 최근 관심이 증가하고 있다. 조직학적으로 난소의 장액성 유두암종과 비슷하여 중심에 혈관성 핵이 없이 밀집된 유두상 군집과 섬세한 사상돌기로 이루어진 형태를 나타내는 것을 특징으로 한다. 침습적이고 림프절 침범 혹은 전이를 잘하는 것으로 알려져 있지만 아직까지 이에 대한 적절한 치료법이 정립되어 있지는 않다. 일부에서는 경요도방광종양절제술이나 방광 내 약물주입요법과 같은 방광 보존술보다는 조기 근치적 방광적출술 등의 적극적인 치료가 필요하다고 보고하였다.⁴

하지만 발생빈도가 방광암 전체 발생의 0.7-2.0% 정도로 매우 낮아, 국내에서는 증례보고 1례만이 발표되었고 국외에서도 연구 논문 발표가 매우 드물었다.^{3,5,6} 따라서 저자들은 방광의 미세유두 이행상피세포암에 대한 이해를 높이기 위하여 병리학적 특징들을 포함하여 자연경과 및 치료, 예후인자 등을 연구하였다.

대상 및 방법

1994년 12월부터 2003년 5월까지 경요도방광종양절제술을 시행받은 증례들을 대상으로 하였다. 총 1,170례에서 방광암으로 진단을 받았으며, 이 중에서 병기 T1, T2로 진단받은 444례의 병리 슬라이드에 대하여 미세유두 종양의 동반 여부에 대하여 재분석하였다. 모든 병리 슬라이드는 1명의 병리학 의사가 재판독하였다. 미세유두 종양의 병리학 적 진단은 Amin 등³에 의하여 발표되었던 자료를 토대로 “밀집된 유두상 군집과 섬세한 사상돌기로 이루어진 형상”을 보일 때로 정의하였다.

병리 슬라이드 판독에서 미세유두 종양이 동반된 증례들을 대상으로 초기 증상, 성별, 나이 등의 인구학적인 특성과 임상적 병기, 치료방법, 추적관찰기간, 현재 상태와 같은 질병의 특성들을 의무기록 및 전화설문을 통하여 알아보았다. 또한 방광암의 재발이나 진행에 관계된 위험인자로서 알려진 종양 내 혈관 혹은 림프관 침범, 상피내암 동반 및 p53 돌연변이와 같은 예후인자의 존재 여부에 대하여 알아보았다.

방광암의 임상적 병기는 1997년 American Joint Committee on Cancer-Union Internationale Contre le Cancer (AJCC-UICC)에서 만든 TNM 체계를 이용하였고, 조직학적 등급체계는 WHO (1973) 분류를 이용하였다.

결 과

총 10례 (2.3%)에서 미세유두 종양이 동반되었다. 남 : 녀 비율은 4 : 1이었고, 평균 나이는 66세 (48-79)였다. 초기 증상은 육안적 혈뇨가 9례, 하부요로증상 1례였다. 초기 경요도방광종양절제술을 시행했을 당시 병리-조직학적 등급은 T1G2 1례, T1G3 5례 및 T2G3 4례로 1례를 제외하면 조직학적 등급은 모두 등급 3이었다 (Table 1).

임상적 병기는 T1N0M0 5례, T2N0M0 2례, T3N0M0 1례, T2N2M0 1례 및 T2N2M1 1례였다. T1N0M0 중에서 2례는 한 차례의 경요도방광종양절제술 시행 이후 추적관찰이 되지 않았다. T1N0M0 환자 중 근치적 방광적출술을 시행받은 환자는 1례였다. 이 환자는 근치적 방광적출술 당시 상피내암과 T1G3 소견을 보였고 림프절 전이 (11군데 중 8군데)가 있어 보조화학요법을 권유하였으나 거부하여 현재 질병이 진행하고 있는 상태이다. 나머지 T1N0M0 환자 2명은 모두 방광 내 BCG 주입요법을 6주간 시행하였고 1차례 재발하여 경요도방광종양절제술을 시행하였으나 이후에는 재발 없이 현재 추적관찰 중이다.

T2N0M0 2례 중 1례는 첫 번째 경요도방광종양절제술 이후 바로 근치적 방광적출술을 시행받았고 병리검사에서 잔존해 있는 악성종양이 발견되지 않았다. 이 환자는 현재 무병상태로 추적관찰 중이다. 나머지 1례는 반복적인 간암의 재발로 이에 대한 치료 중에 절박뇨가 발생하여 시행한 검사에서 방광암이 발견되었다. 이 환자는 근치적 적출술을 거부하고 방광 보존을 위한 항암화학·방사선 동시요법을 시행받았다. 하지만 2년 뒤 재발하여 경요도방광종양절제술을 시행받았고 T2G3 소견이 보였으나 전신상태가 불량

Table 1. Characteristics of the patients with micropapillary transitional cell carcinoma

Patient No.	Age	Sex	Presentation	TURB Tumor stage/Grade
1	79	Male	Gross hematuria	T1/G2
2	70	Female	Gross hematuria	T1/G3
3	62	Male	Gross hematuria	T1/G3
4	68	Male	Gross hematuria	T1/G3
5	75	Male	Gross hematuria	T1/G3
6	58	Male	Gross hematuria	T1/G3
7	67	Male	Gross hematuria	T2/G3
8	48	Male	Urgency	T2/G3
9	75	Male	Gross hematuria	T2/G3
10	55	Female	Gross hematuria	T2/G3

TURB: transurethral resection of bladder tumor

Table 2. Clinical stage, treatment and the current state of the patients with micropapillary transitional cell carcinoma

Patient No.	Clinical stage	Follow-up (months)		Treatments after initial TURB*	Present state
		Total	To progression or recur		
1	cT1N0M0	48	-	-	F/U loss
2	cT1N0M0	8	-	-	F/U loss
3	cT1N0M0	90	5	BCG [†] instillation #6+TURB #1 (T1G3)	NED [†]
4	cT1N0M0	84	5	BCG instillation #6+TURB #1 (T1G3)	NED
5	cT1N0M0	46	2	TURB #2 (T1G3, CIS)+Radical cystectomy (T1G3, LN meta)→adjuvant chemoTx refused	Progression
6	cT3N0M0	69	1	Partial cystectomy (T3G3)+TURB #1 (T2G3)+Radical cystectomy (T3G3, L/N meta)+adjuvant chemoTx	NED
7	cT2N0M0	95	1	Radical cystectomy (no residual tumor)	NED
8	cT2N0M0	38	1	Trimodality therapy+TURB (T2G3)	Expired [§]
9	cT2N2M1	10	-	L/N, liver, lung and bone meta	Expired
10	cT2N2M0	6	-	L/N meta→adjuvant chemoTx	Progression

*TURB: transurethral resection of bladder tumor, [†]NED: no evidence of disease, [†]BCG: Bacillus Calmette-Guerin, [§]: due to hepatocellular carcinoma, ^{||}: due to bladder cancer

하여 근치적 방광적출술은 시행하지 못하였다. 이후 6개월 뒤 다른 원인인 전이성 간암으로 사망하였다.

T3N0M0 환자 1례는 첫번째 경요도방광종양절제술에서 T1G3 소견을 보였다. 당시 전산화단층촬영에서 T3 소견을 보여 1달 뒤 방광 부분적출술을 시행받았고 이때 T3G3 소견을 보였다. 하지만 1년 뒤 재발하여 경요도방광종양절제술에서 T2G3 소견을 보여 근치적 방광적출술을 시행하였고 T3G3 및 림프절 전이 소견을 보였다. 이후 보조화학요법을 시행하였으며 현재까지 무질병 상태로 추적관찰 중이다.

T2N2M1 환자 1례는 경요도방광종양절제술에서 T2G3 소견을 보였고 전산화단층촬영에서 림프절, 간, 폐 및 골전이 소견이 보였다. 이 환자는 10개월 뒤 방광암으로 사망하였다. 마지막으로 T2N2M0 환자 1례는 경요도방광종양절제술에서 T2G3 소견을 보였고 전산화단층촬영에서 후복강 및 골반강, 상부쇄골에 림프절 전이 소견과 방광암으로 인한 양측 방광요관이행부의 폐색이 나타났다. 이 환자는 경피적 신루 형성을 시행한 이후 화학요법을 시행하였으나 현재 질병이 진행하고 있는 상태이다 (Table 2).

방광암 진단 전에 요세포검사를 시행한 경우는 8례였고, 이 중 6례 (75.0%)에서 양성반응을 보였다. 상피내암의 동반과 중앙 내 혈관 혹은 림프관 침범은 각각 4례 (40.0%) 및 5례 (50.0%)에서 나타났다. p53 유전자 돌연변이 검사는 6례에서 시행하였고, 4례 (66.7%)에서 양성으로 나타났다 (Table 3).

Table 3. The positive rate of the urine cytology and the prognostic factors for micropapillary transitional cell carcinoma

Patient No.	Urine cytology (pre-initial TURB)	Carcinoma in situ	Lympho-vascular invasion	p53 gene mutation
1	Yes	No	No	Yes
2	Yes	No	Yes	-
3	-	No	No	Yes
4	Yes	Yes	No	No
5	Yes	Yes	Yes	No
6	No	No	No	-
7	No	Yes	Yes	Yes
8	-	Yes	No	Yes
9	Yes	No	Yes	-
10	Yes	No	Yes	-
Total	6/8 (75.0%)	4/10 (40.0%)	5/10 (50.0%)	4/6 (66.7%)

TURB: transurethral resection of bladder tumor

고 찰

방광의 미세유두 이행상피세포암은 평균 60대 후반에서 호발하며 혈뇨가 가장 흔한 초기증상이라는 점은 일반적인 방광암과 유사하고, 일반적인 방광암에 (남성 : 여성=3 : 1) 비하여 남성에서 발생빈도가 좀더 높다 (남성 : 여성=5 : 1).^{6,7} 일반적으로 알려진 발생 빈도는 0.7-2.2%로 T1 이상으로 국한한 본 연구에서는 2.3%였다.^{3,6} Ta에서의 발생은 거의 보고되지 않고 있는 점으로 미루어 본 연구의 발생 빈도

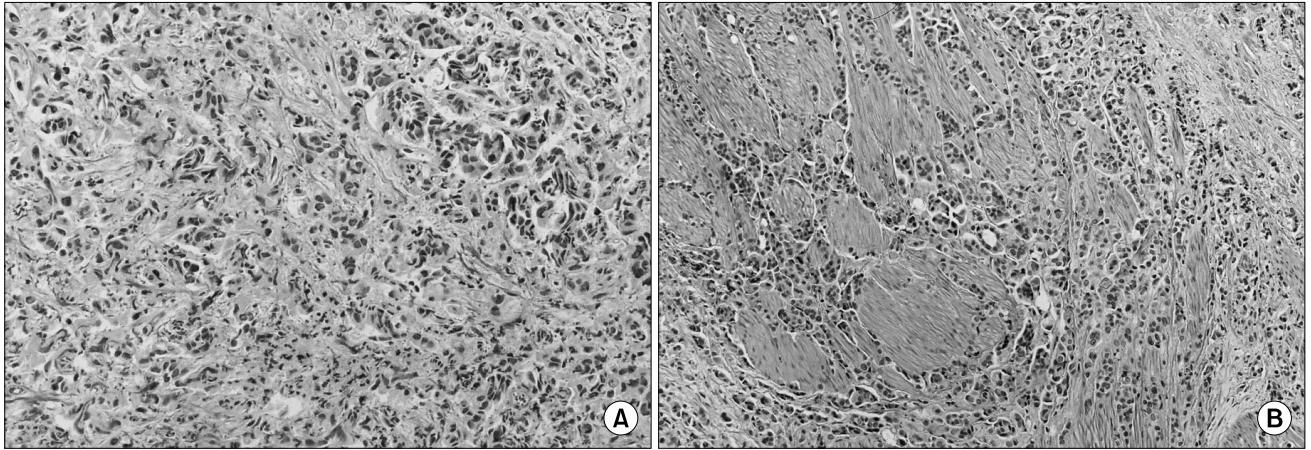


Fig. 1. (A) Micropapillary transitional cell carcinoma of the bladder is characterized by a small papillary tuft. (B) Muscle invasive micropapillary carcinoma is characterized by small tight nests.

는 Ta를 포함했을 경우 이보다 낮아졌을 것으로 생각한다.

여러 장기에서 발견되고 있는 미세유두 종양은 독특한 성장 과정 뿐만 아니라, 매우 침습적이며, 광범위한 림프절 전이 및 종양 내 혈관 및 림프관 침범을 잘하는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹¹ 미세유두 종양은 밀집된 암세포들의 군집이, 작고 확장된 림프관을 닮은 깨끗한 공간에 둘러싸여 있으며, 비혈관성의 성질을 지니고 있다.^{3,12-14} 암세포의 군집은 섬유근성 핵들이 결여되어 있고, 깨끗한 공간에 떠 있는 것처럼 보이게 된다. 이러한 모습들이 여러 장기에서 공통적으로 볼 수 있는 미세유두 종양의 특징적인 점이다 (Fig. 1). 또한 순수하게 미세유두 종양만으로 이루어지는 경우는 드물고 대부분 일반적인 종양과 혼재하게 된다.^{3,8,10,15} 따라서 이러한 경우 미세유두 종양으로부터 일반적인 종양으로의 급격한 변이부위가 관찰되며 대부분 미세유두 종양은 중심보다는 주변부에 위치하는 모습을 보이게 된다.

미세유두 종양의 특징적인 형태는 암세포 극성의 역전 현상으로 인하여 성장방향이 바뀌게 됨으로써 발생한다. 이른바 “inside-out growth”로써 암세포들이 어떠한 주머니 공간으로 자라나기보다 기질로 침투하려는 성질을 띠게 된다.¹⁶ 따라서 일반적인 종양에 비하여 기질이나 종양 내 림프관 혹은 혈관 침범을 더욱 용이하게 일어나게 된다. 실제로 종양 내 림프관 혹은 혈관 침범이 75-100%의 증례에서 발견되는 것으로 알려져 있고, 일부 보고에서는 90%까지 림프절 전이를 보고하기도 하였다.^{3,6,17} 이렇게 전이된 부위의 병리학적 소견은 대부분 미세유두 종양으로 구성되어 있다. 본 연구에서도 종양 내 림프관 혹은 혈관 침범과 림프절 전이가 50%에서 발생한 것으로 나타났다.

대부분의 경우 첫 번째 경요도방광종양절제술 혹은 뒤이은 근치적 방광적출술에서 고병기와 연관이 있으며, 국소

적으로 일부분만이 포함되어 있더라도 침습적인 성향을 보이게 된다. Amin 등³은 1례를 제외하고는 모두 진행된 병기를 보이고 있었다고 보고하였다. 18례 중 13례에서 경요도 방광종양절제술을 통하여 미세유두 종양이 동반되었다. 이 중 7례는 첫번째 경요도방광종양절제술 당시 근육층을 침범한 소견을 보였고, 나머지 6례 중 5례도 병기가 진행하여 근육층을 침범한 소견을 보이게 되었다. 18례 중 나머지 5례는 근치적 방광적출술에서 미세유두 종양이 발견되었다. 38례를 보고하였던 Alvarado-Cabrero 등¹⁷도 단지 3례 (8%)만이 병기 T1이었고, 병기 T2 8례 (21%), 병기 T3 17례 (47%), 그리고 병기 T4 9례 (24%)로 대부분이 고병기를 나타냈다. 본 연구에서도 추적관찰이 되었던 증례 8례 중에서 병기가 T2 이상으로 진행하였던 경우는 5례 (62.5%)였고, 림프절 전이가 발생한 경우는 4례 (50.0%)로서 근치적 방광적출술 혹은 화학요법 등의 침습적인 치료를 필요로 하는 경우는 75.0% (6례)에 달하였다.

대부분의 연구에서 방광의 미세유두 이행상피세포암의 예후는 좋지 않은 것으로 알려져 있다. Johansson 등⁶은 20례 중에서 5년 이상 생존한 경우는 단지 5례에 불과하였으며 이 중 1례도 발병 7년째 사망한 것으로 보고하였다. Amin 등³의 보고에서도 역시 평균 44.8개월 만에 7례의 환자가 사망하였고 다른 4례는 질병을 가지고 있는 상태로 생존해 있다고 보고하였다. 또한 미세유두 종양은 정상적인 점막 밑에서 성장하여 초기인 경우 방광경 검사에서 잘 나타나지 않을 수 있으며, 마찬가지로 덩어리를 이루지 않기 때문에 전산화단층촬영으로 발견하기 힘든 경우가 많다.⁷ 따라서 발견된 경우 이미 질병이 진행된 상태인 경우가 많다. 예후를 예측할 수 있는 인자 중 p53의 돌연변이는 종양의 고등급과 고병기, 상피내암의 존재 등 종양의 진행과 연관

이 있고, 재발의 위험도 높으며 생존기간이 짧은 것으로 알려져 있다. T1을 6례 포함한 본 연구에서도 66.7% (4/6)로 기존에 알려진 침윤성 방광암에서의 발생빈도(약 50%)보다 비교적 높게 나타내고 있음을 알 수 있다. 그 밖의 예후 인자로서 일부에서는 미세유두 종양의 비율이 증가할수록 병기와 예후가 나빠진다고 하였다.¹⁸

방광의 미세유두 이행상피세포암의 치료방법은 아직 정립되어 있지는 않지만 대부분의 치료에 반응이 좋지 않은 것으로 나타나고 있다. Johansson 등⁶은 화학요법이나 방사선 치료는 효과가 없다고 보고하였다. 최근 Kamat 등⁴은 방광 내 BCG 주입요법은 미세유두 종양 환자에서 효과가 없으며, 질병이 진행하기 전에 조기 근치적 방광적출술이 필요하다고 하였다. 따라서 미세유두 종양에 대한 성질 및 치료방침에 대한 연구가 더 필요하며, 그 전까지는 적극적인 질병감시와 치료가 이루어져야 할 것이다.

결 론

방광의 미세유두 이행상피세포암은 병리학적으로 드문 종양의 형태로 T1 이상으로 국한한 본 연구에서의 발생 빈도는 2.3%였다. 추적관찰이 가능하였던 환자들 중 75% (6/8)에서 근치적 방광적출술 혹은 화학요법 등의 적극적인 치료를 필요로 하였다. 또한 방광암의 재발과 진행에 관련된 인자로 알려진 상피내암(40.0%)과 종양 내 림프관 및 혈관 침범(50.0%), p53의 돌연변이(66.7%)의 발생빈도가 높았다. 따라서 미세유두 종양이 병리학적 조건에서 발견된다면 고병기와 관련이 있거나 혹은 진행할 가능성이 높으므로 적극적인 추적 관찰과 치료가 필요할 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Ministry of Health and Welfare. 2002 Annual Report of the Korea Central Cancer Registry. 2002
2. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AC, Peters CA. Campbell-Walsh urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2006; 2447-62
3. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, Lee KM, Troncoso P, Silva EG, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. Am J Surg Pathol 1994;18:1224-32
4. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. J Urol 2006;175:881-5
5. Kim YS, Kwag DH, Kim JS, Park CS, Oh KH, Lee KM. A case of micropapillary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Korean J Urol 1999;40:250-1
6. Johansson SL, Borghede G, Holmang S. Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases. J Urol 1999;161:1798-802
7. Maranchie JK, Bouyounes BT, Zhang PL, O'Donnell MA, Summerhayes IC, DeWolf WC. Clinical and pathological characteristics of micropapillary transitional cell carcinoma: a highly aggressive variant. J Urol 2000;163:748-51
8. Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, Ordonez NG, Ro J, Ayala AG, et al. Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance. Am J Surg Pathol 2002;26:358-64
9. Luna-More S, de los Santos F, Breton JJ, Canadas MA. Estrogen and progesterone receptors, c-erbB-2, p53, and Bcl-2 in thirty-three invasive micropapillary breast carcinomas. Pathol Res Pract 1996;192:27-32
10. Walsh MM, Bleiweiss JJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. Hum Pathol 2001;32:583-9
11. Middleton LP, Tressera F, Sobel ME, Bryant BR, Albuquerque A, Grases P, et al. Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast. Mod Pathol 1999;12:499-504
12. Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. Mod Pathol 1993;6:660-2
13. De La Cruz C, Moriya T, Endoh M, Watanabe M, Takeyama J, Yang M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathological and immunohistochemical study. Pathol Int 2004;54:90-6
14. Pettinato G, Manivel CJ, Panico L, Sparano L, Petrella G. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. Am J Clin Pathol 2004;121:857-66
15. Luna-More S, Casquero S, Perez-Mellado A, Rius F, Weill B, Gornemann I. Importance of estrogen receptors for the behavior of invasive micropapillary carcinoma of the breast. Review of 68 cases with follow-up of 54. Pathol Res Pract 2000;196:35-9
16. Peterson JL. Breast carcinomas with an unexpected inside-out growth pattern. Rotation of polarization associated with angioinvasion. Pathol Res Pract 1993;189:780A
17. Alvarado-Cabrero I, Sierra-Santesteban FI, Mantilla-Morales A, Hernandez-Hernandez DM. Micropapillary carcinoma of the urothelial tract. A clinicopathologic study of 38 cases. Ann Diagn Pathol 2005;9:1-5
18. Samaratunga H, Khoo K. Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological and immunohistochemical study. Histopathology 2004;45:55-64